

Universitätsspital Zürich
Klinik für Neonatologie
Direktor: Prof. Dr. med. H.U. Bucher
Department Frauenheilkunde

Arbeit unter der Leitung von Herr Dr. med. G. Konetzny

Optimale Perzentile für die Definition von untergewichtigen Neugeborenen

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Rebekka Cäcilia Valerie Zündorf
von Langenbruck BL

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. H.U. Bucher
Zürich 2011

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG

- 1.1. Hintergrund
- 1.2. Fragestellung
- 1.3. Material und Methode
- 1.4. Ergebnisse und Diskussion
- 1.5. Schlussfolgerung

2. EINLEITUNG

- 2.1. Wozu sollen Wachstumskurven verwendet werden?
- 2.2. Welche Perzentilenkurven existieren?
- 2.3. Hypoglykämie: Pathophysiologie, Definition und Risikofaktoren

3. MATERIAL UND METHODE

- 3.1. Referenzkurve
- 3.2. Patientenkollektiv
- 3.3. Statistische Auswertung

4. RESULTATE

- 4.1. Tabellen
- 4.2. Sensitivität und Spezifität
- 4.3. ROC-Kurven
- 4.4. Negative und positive Vorhersagewerte
- 4.5. Number needed to treat (NNTT)

5. DISKUSSION

6. SCHLUSSFOLGERUNG

7. LITERATURVERZEICHNIS

8. VERDANKUNGEN

9. CURRICULUM VITAE

1. Zusammenfassung

Optimale Perzentile für die Definition von untergewichtigen Neugeborenen (NG).

1.1. Hintergrund: Die Definition von Untergewicht für Gestationsalter (UGGA) basiert auf der Verteilung des Geburtsgewichts innerhalb einer Population. Die cut-off Grenze variiert in der Literatur zwischen der 3. Perzentile (entsprechend - 2 SD) und der 10. Perzentile. Die Definition ist von grosser klinischer Bedeutung, da sie Risikokinder erfassen soll, die aufgrund ihrer Wachstumsretardierung postnatal häufiger Adaptationsprobleme wie Hypoglykämie und Hypothermie entwickeln.

1.2. Fragestellung: Welche Gewichtsperzentile eignet sich für die Definition von untergewichtigen NG und damit für das Screening nach Hypoglykämie am besten, die 3., 5. oder 10. Perzentile?

1.3. Material und Methode: Retrospektive Studie, eingeschlossen alle NG im Universitätsspital Zürich von Januar 2006 bis Dezember 2008 mit Gestationsalter $\geq 34 \frac{0}{7}$ SSW. Bei allen Frühgeborenen und bei allen Termingeborenen mit einem GG < 2500 g oder mit Hypoglykämie verdächtigen Symptomen wurden (mindestens) 3 aufeinanderfolgende Blutzuckerwerte bestimmt und anschliessend die Häufigkeit von Hypoglykämie (Blutzucker < 2.5 mmol/l) in 4 Gruppen berechnet: Gruppe 1: GG $< 3.$ Perzentile, Gruppe 2: GG $< 5.$ Perzentile, Gruppe 3: GG $< 10.$ Perzentile und Gruppe 4: GG $\geq 10.$ Perzentile. Verwendet wurden die Perzentilenkurven nach Voigt aus dem Jahr 2006.

1.4. Ergebnisse und Diskussion: Von insgesamt 6310 NG hatten 174 mindestens einen Blutzuckerwert < 2.5 mmol/l. Die 10. Gewichtsperzentile hatte einen positiven Vorhersagewert für eine Hypoglykämie von 14.9% und einen negativen von 98.7%, die 5. Perzentile einen positiven von 22.5% und einen negativen von 98.4% und die 3. Perzentile einen positiven von 30.0% und einen negativen von 98.2%. Die 3. Perzentile weist somit das beste Verhältnis zwischen positivem und negativem Vorhersagewert auf.

1.5. Schlussfolgerung: Die 3. Perzentile ist beim Geburtsgewicht der beste Grenzwert für die Erfassung von Neugeborenen, die ein höheres Risiko für Hypoglykämie haben und somit eine zusätzliche Therapie und Überwachung wie Frühernährung und Blutzuckerkontrollen brauchen.

2. Einleitung

Die Definition von Untergewicht für das Gestationsalter basiert auf der Verteilung des Geburtsgewichtes innerhalb einer Population. Die cut-off Grenze variiert in der Literatur zwischen der 3. Perzentile (was in etwa -2 SD entspricht) und der 10. Perzentile. Der in der Pränataldiagnostik verwendete Begriff der intrauterinen Wachstumsretardierung (intrauterine growth restriction = IUGR) meint dagegen Feten, die aufgrund von negativen genetischen oder Umweltfaktoren ihr Wachstumspotential nicht erreichen und bedient sich der 5. Perzentile als Grenze. In der Gruppe der untergewichtigen Kinder befinden sich sowohl gesunde NG, die aufgrund von konstitutionellen Faktoren den statistischen Grenzwert unterschritten haben, wie auch NG mit einer pathologischen intrauterinen Wachstumsretardierung. Andersrum jedoch muss nicht jedes Kind mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung auch untergewichtig sein.

2.1. Wozu sollen Wachstumskurven dienen?

Referenzwerte für das Wachstum können zu verschiedenen Zwecken verwendet werden.³

Die wichtigsten sind hier aufgezählt:

- Um die Ursache eines Unter- resp. Übergewichtes abzuklären.
- Um ein erhöhtes Risiko für Anpassungsstörungen (Hypothermie, Hypoglykämie usw.) festzulegen und entsprechend Massnahmen zu deren Vorbeugung einzuleiten.
- Um die enterale und parenterale Ernährung zu steuern.
- Um eine Prognose für das weitere Wachstum und die psychomotorische Entwicklung zu stellen.
- Um Langzeitfolgen (koronare Herzkrankheit, metabolisches Syndrom) frühzeitig zu erkennen.

In dieser Dissertation haben wir die Hypoglykämie als Zielgrösse genommen, da sie einfach zu bestimmen und von grosser Bedeutung im klinischen Alltag ist.

2.2 Welche Perzentilenkurven existieren?

Grundsätzlich existieren intrauterine Perzentilenkurven und Neugeborenen Perzentilenkurven. Die intrauterinen Perzentilenkurven beruhen auf indirekten Schätzungen von sonographisch ermittelten Messgrößen von Femurlänge, Abdomen- und Kopfumfang. Die Neugeborenen Perzentilenkurven beruhen auf direkten Messungen von Gewicht, Länge und Kopfumfang unmittelbar nach der Geburt. Zwei wesentliche Unterschiede sind in Bezug auf die Gewichtsperzentilen charakteristisch: Zum einen liegen die postnatal erhobenen Werte zwischen der 24. und 37. Schwangerschaftswoche deutlich tiefer als die intrauterinen Werte zum gleichen Zeitpunkt, was auf eine Assoziation zwischen Wachstumsrückstand und Frühgeburtlichkeit hinweist, andererseits ist die postnatale Gewichtszunahme steiler als die intrauterine Gewichtszunahme im gleichen Zeitabschnitt.⁴ Dies wiederum könnte mit der postnatalen Ernährungsstrategie mit dem Ziel von „Aufholwachstum“ bzw. „Zielgewicht“ zusammenhängen.

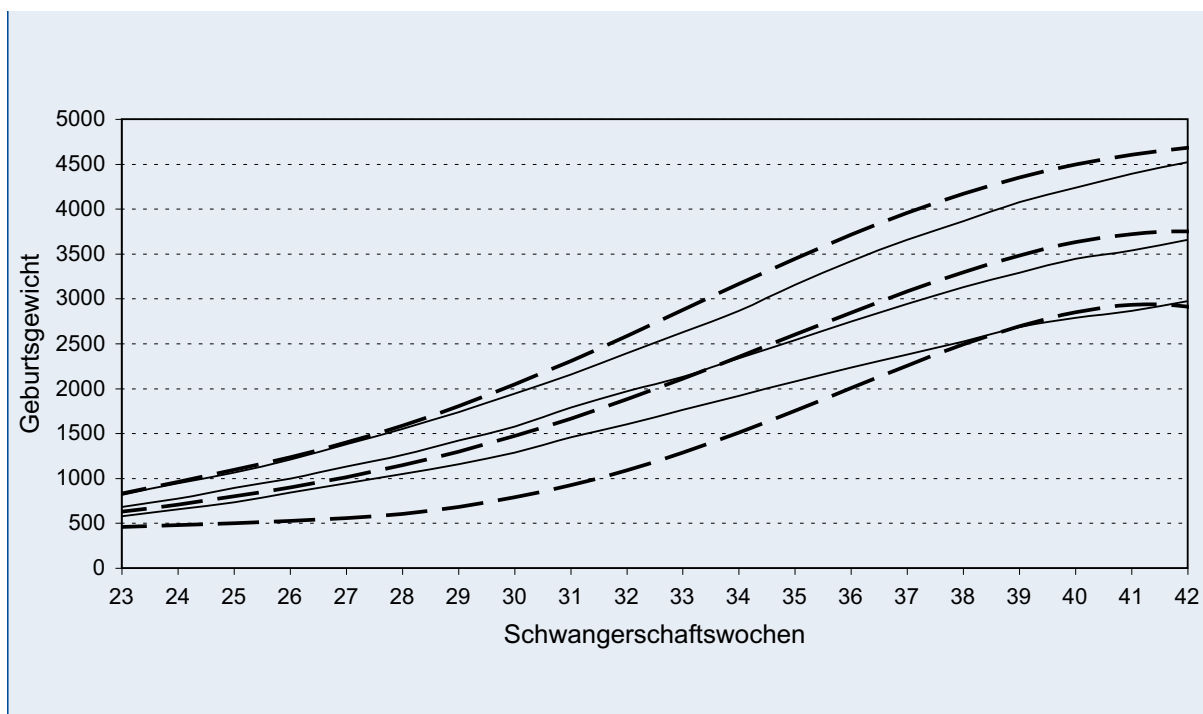


Abb.1: Vergleich von intrauterin (dünn, durchgezogen) und extrauterin (unterbrochen) erhobenen Referenzwerten (3., 50. und 97. Perzentile)⁴

In der extrauterinen Referenzkurve von Voigt liegt die 3. Perzentile zwischen der 25. und 36. Schwangerschaftswoche deutlich unter den intrauterin erhobenen Referenzwerten. Der maximale Gewichtsunterschied beträgt bei den Knaben 410 g und bei den Mädchen 438 g in der 33. Schwangerschaftswoche.

Sonographic fetal weight reference curves

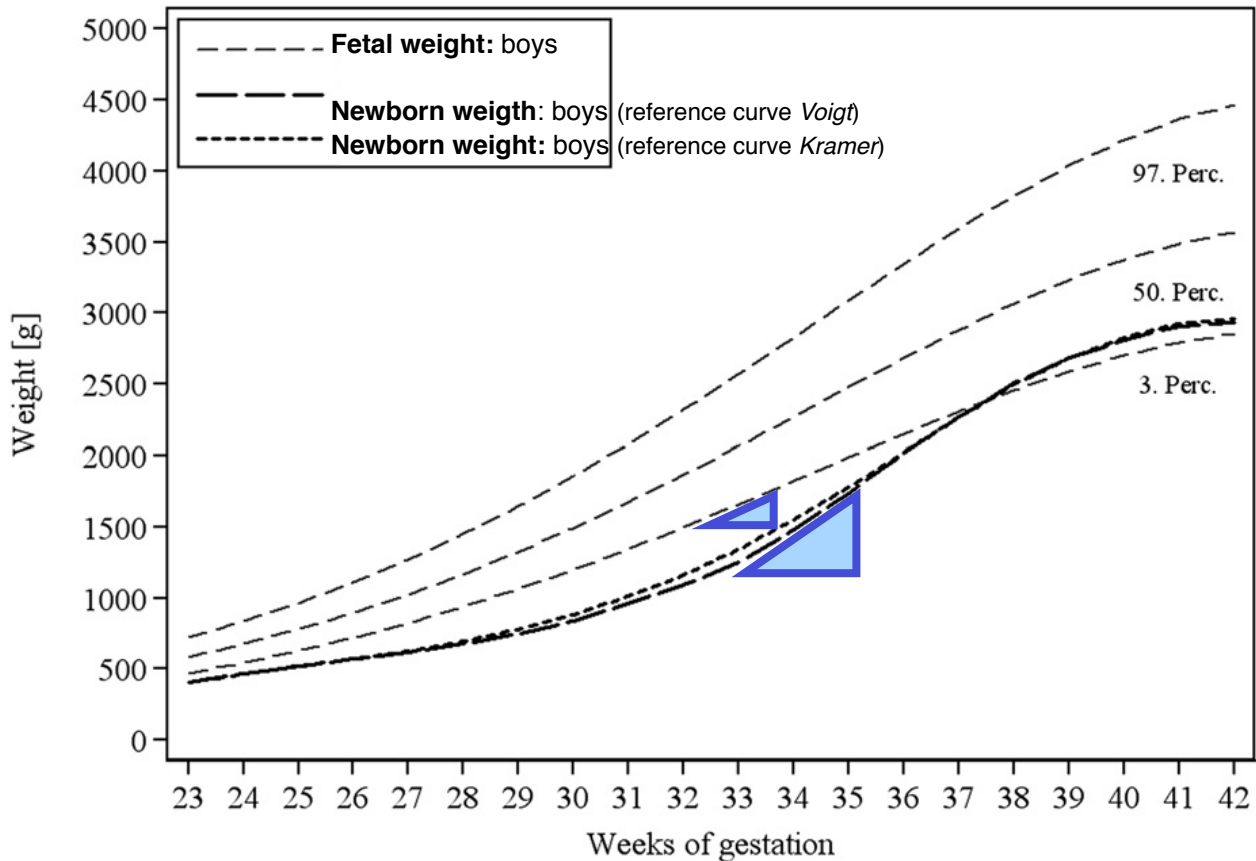
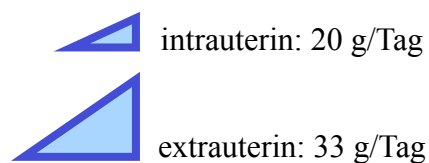


Abb.2: 3. Perzentile sonografisch ermittelt (fetal weight) verglichen mit der 3. Perzentile der extrauterinen Perzentilenkurve (newborn weight) von Voigt et al und Kramer et al ⁴

Wachstumsgeschwindigkeit:



Bei den Neugeborenen Perzentilenkurven müssten noch eine ganze Reihe weiterer Kovariablen in Betracht gezogen werden wie ethnische Herkunft, Mehrlinge, Grösse und Gewicht der Mutter usw., dies ist jedoch im klinischen Alltag kaum praktikabel. Angewendet wird noch die Unterscheidung zwischen Mädchen und Jungen, wobei der Unterschied nur gering ist. (15)

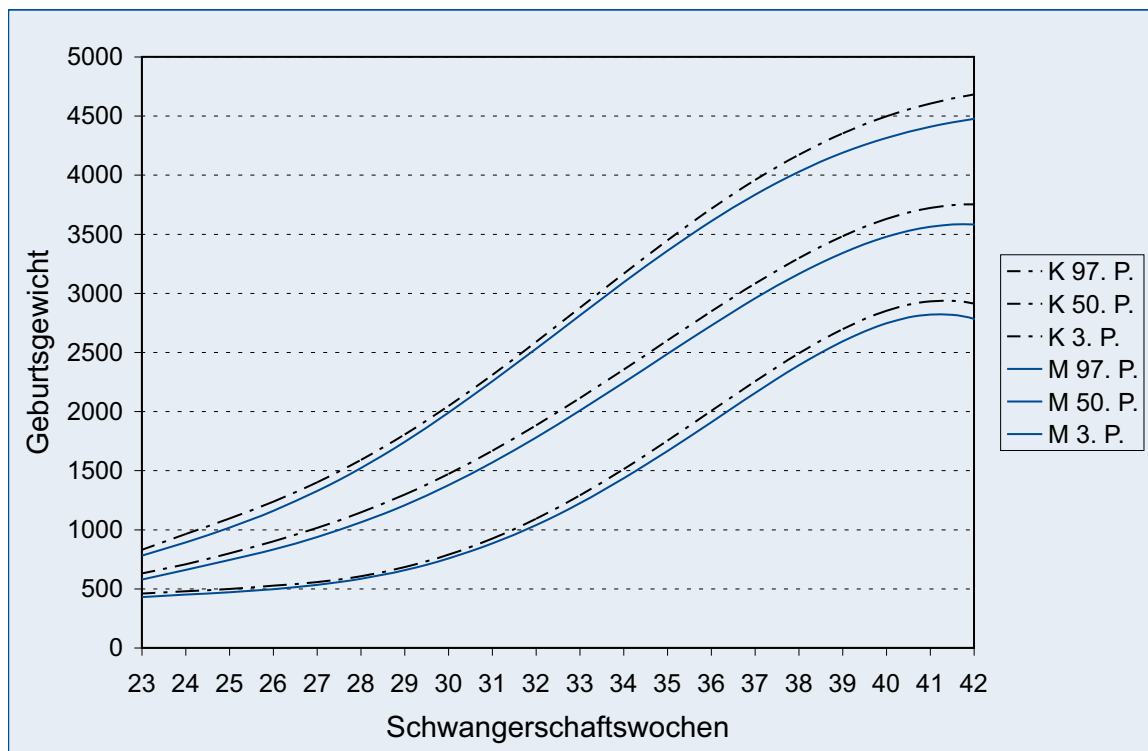


Abb.3: Vergleich der Referenzkurven von Knaben (unterbrochen) und Mädchen (durchgezogen). Die Gewichtsperzentilen liegen für Knaben 4-5% höher als diejenigen von Mädchen. (15)

In der Schweiz wurden über einen langen Zeitraum die im Jahre 1978 von Largo et al. publizierten Referenzwerte verwendet.¹¹ Inzwischen wurden sie durch die deutschen Perzentilenkurven von Voigt ersetzt (Siehe Abb.4+5), welche in der aktuellsten Version auf einem sehr grossen Neugeborenenkollektiv von mehr als 2 Millionen Einlingsgeburten beruhen.⁽¹⁵⁾

Als weitere Referenzwerte möchte ich hier noch die Publikationen von Kramer aus Kanada, Wright aus Grossbritannien und Fenton aus den USA erwähnen. (11), (16), (8)

Von der WHO gibt es keine Perzentilenkurven speziell für Frühgeborene.

2.3. Hypoglykämie: Pathophysiologie, Definition und Risikofaktoren

Während der Schwangerschaft wird der Fetus über die Plazenta mit Substraten und Energie versorgt. Der Glukosetransport findet durch Diffusion statt und der Glukosemetabolismus ist mit etwa 65% massgeblich an der Energieproduktion beteiligt.

Nach der Geburt wird der kontinuierliche Nahrungsstrom über die Plazenta durch eine intermittierende Nahrungszufuhr über den Magen-Darm-Trakt ersetzt. Zur Überbrückung der beiden Phasen wird die Energiezufuhr durch die Freisetzung von endogenen Brennstoffen, vorwiegend Glucose durch Spaltung von Leberglykogen und freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe

gewährleistet. Da das Gehirn von Neugeborenen neben Glukose auch Laktat und Ketonkörper als Energielieferanten nutzen kann, ist es nicht vollständig von Glukose abhängig.

Aufgrund eines Mangels an Daten wird die klinische Relevanz sowie auch die Definition von neonataler Hypoglykämie in der Literatur kontrovers diskutiert. Man geht jedoch davon aus, dass eine vorübergehende Hypoglykämie in den ersten Lebensstunden durch den physiologischen Blutzuckerabfall nach der Geburt bei einem termingeborenen Kind ohne weitere cerebrale Risikofaktoren keine negativen Auswirkungen hinterlässt.

Im Vergleich zu gesunden Termingeborenen haben Frühgeborene und untergewichtige Neugeborene verminderte Glykogenreserven und geringere Fettreserven. Sie sind daher anfälliger für eine Hypoglykämie und können tiefe Blutzuckerwerte auch schlechter durch Ketonkörperbildung kompensieren. Bei diesen Kindern hat die Erhaltung eines normalen Blutzuckers deswegen eine grössere Bedeutung als bei normalgewichtigen Termingeborenen.

Als Grenzwert für die Definition von Hypoglykämie gibt die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie in ihren Guidelines folgende Empfehlung: „Beim Neugeborenen ≥ 34 0/7 SSW wird ein Blutzucker < 2.5 mmol/l mittels bedside-Bestimmung gemessen als Hypoglykämie beurteilt“.(2) Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko wird von der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie für folgende Situationen festgelegt:

- Frühgeborene (< 37 0/7 Schwangerschaftswochen)
- Geburtsgewicht < 2500 g oder < 3 . Perzentile
- Mütterlicher Diabetes oder Kinder mit Zeichen einer diabetischen Fetopathie (GG > 4500 g oder > 97 . Perzentile, cushingoides Aussehen, Plethora, Hepatomegalie, Hypertrichose Ohrläppchen)
- Kranke Neugeborene (Asphyxie, Sepsis, Atemnotsyndrom, Hämolyse)
- Hypothermie

3. Material und Methode

In dieser Arbeit wollen wir zeigen, welche Perzentilengrenze sich als Definition von Untergewicht für Gestationsalter (UGGA) im Hinblick auf das Risiko einer Hypoglykämie am besten eignet. Im Universitätsspital Zürich bekommt, wie von der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie empfohlen, jedes frühgeborene oder untergewichtige Kind und jedes Neugeborene mit einem GG < 2500 g (Low Birth Weight Infant = LBWI) mindestens drei aufeinanderfolgende Blutzuckermessungen. Kinder, welche schwerer als 2500 g sind bekommen diese Messungen nur, wenn sie Symptome einer Hypoglykämie aufweisen. Wir haben uns die Frage gestellt, welche Perzentilengrenze, die 3., 5. oder 10., sich am besten für die medizinische Risikobewertung eignet und gleichzeitig das beste Aufwand-Nutzen-Verhältnis zeigt.

3.1. Referenzkurve

Für unsere Untersuchungen haben wir die deutschen Perzentilenkurven von Voigt verwendet.⁽¹⁵⁾ Diese Kurven basieren auf einem sehr grossen Neugeborenenkollektiv mit mehr als 2 Millionen Einlingsgeburten aus den Jahren 1995-2000. Die Neugeborenenpopulation ist mit derjenigen der Schweiz vergleichbar. Vor allem im unteren Schwangerschaftsbereich konnten auf Grund hoher Fallzahlen die Standardwerte präzisiert werden. Inzwischen existiert bereits eine aktualisierte Version aus dem Jahr 2010, deren Ergebnisse sich aber weitgehend mit der von uns verwendeten Version aus dem Jahr 2006 decken.

Extrauterine Perzentilenkurven von Voigt für Knaben und Mädchen:

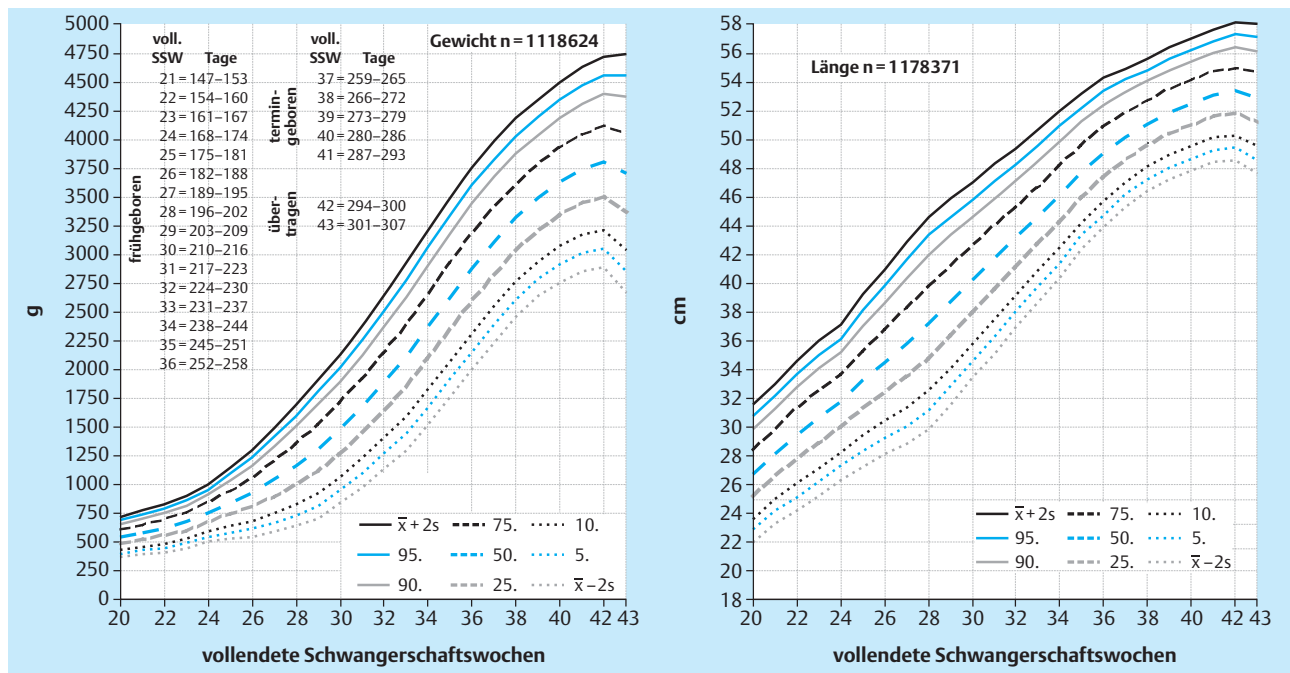
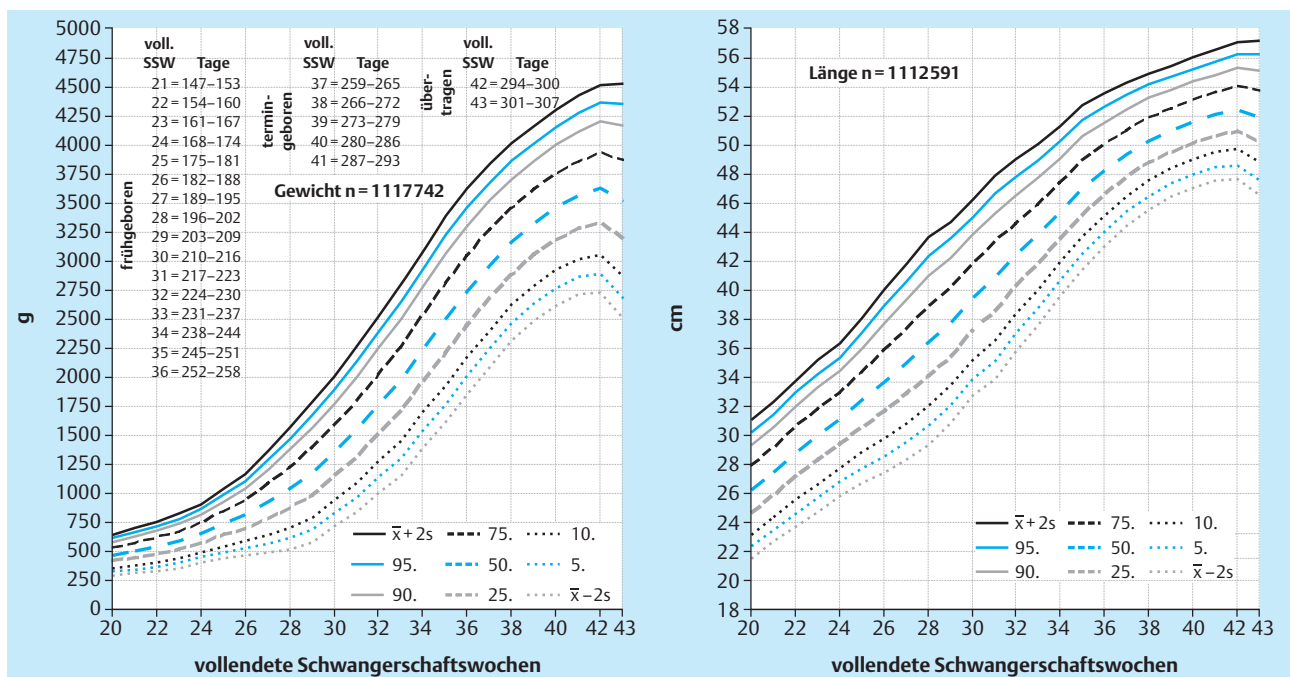


Abb.4: Perzentilenkurven Körpermasse bei Geburt (Knaben): Geburtsgewicht und Länge (Deutschland, 1995-2000)



1995-2000)

3.2. Patientenkollektiv

Wir haben 6310 Neugeborene von der 34 0/7 SSW bis zur 41 6/7 SSW, geboren zwischen Januar 2006 und Dezember 2008 im Universitätsspital Zürich, in unsere retrospektive Studie eingeschlossen. 29 Kinder wurden auf Grund von schweren kongenitalen Missbildungen oder Syndromen ausgeschlossen.

Bei allen Frühgeborenen und bei allen Termingeborenen mit einem Geburtsgewicht < 2500 g oder mit Hypoglykämie verdächtigen Symptomen wurden mindestens drei Blutzuckerwerte bestimmt, der erste spätestens vor der zweiten Mahlzeit im Alter von 4-5 Stunden. Wir haben die Häufigkeit einer Hypoglykämie (Blutzucker < 2.5 mmol/l) bei insgesamt 6310 Kindern in vier Gruppen berechnet und tabellarisch aufgelistet. Der Blutzuckerwert wurde mittels HemoCue Glucose 201 oder ABL 800 / 835 Flex bestimmt.

3.3. Statistische Auswertung:

Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm PASW Statistics 18 für Macintosh von IBM. Die Daten wurden einer deskriptiven statistischen Analyse unterzogen. Es wurden Sensitivität und Spezifität berechnet, welche auch in Formen von ROC-Kurven dargestellt wurden.

4. Resultate

4.1. Tabellen

Hypoglykämie USZ Neo						
Abb. 6						
		<3. Perz	3./4. Perz	5-9. Perz.	Rest	Total
Hypogl.	ja	66	13	21	74	174
	nein	154	118	299	5565	6136
		220	131	320	5639	6310
Hypogl.	ja	1.0 %	0.2 %	0.3 %	1.2 %	2.8 %
	nein	2.4 %	1.9 %	4.7 %	88.2 %	97.2 %
		3.5 %	2.1 %	5.1 %	89.4 %	100.0 %
Hypogl.	ja	30.0 %	9.9 %	6.6 %	1.3 %	2.8 %
	nein	70.0 %	90.1 %	93.4 %	98.7 %	97.2 %
		100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Hypogl.	ja	37.9 %	7.5 %	12.1 %	42.5 %	100.0 %
<hr/>						
Abb. 7						
		<3. Perz	<5. Perz	<10. Perz	Rest	Total
Hypogl.	ja	66	79	100	74	174
	nein	154	272	571	5565	6136
		220	351	671	5639	6310
Hypogl.	ja	1.0 %	1.3 %	1.6 %	1.2 %	2.8 %
	nein	2.4 %	4.3 %	9.0 %	88.2 %	97.2 %
		3.5 %	5.6 %	10.6 %	89.4 %	100.0 %
Hypogl.	ja	30.0 %	22.5 %	14.9 %	1.3 %	2.8 %
	nein	70.0 %	77.5 %	85.1 %	98.7 %	97.2 %
		100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Hypogl.	ja	37.9 %	45.4 %	57.5 %	42.5 %	100.0 %

Abb.6 + 7: Hypoglykämie nach Perzentilengruppen aufgeschlüsselt im Universitätsspital Zürich
2006-2008

In Abb. 6 umfasst die erste Gruppe alle Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 3. Perzentile, die zweite Gruppe diejenigen $\geq 3.$ und <5. Perzentile. Die dritte Gruppe schliesst alle Kinder mit ein, die mit ihrem Geburtsgewicht $\geq 5.$ und <10. Perzentile liegen und in der vierten Gruppe befinden sich alle Kinder mit einem Geburtsgewicht $\geq 10.$ Perzentile.

In Abb. 7 umfasst die erste Gruppe all diejenigen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 3. Perzentile. Die zweite Gruppe diejenigen < 5. Perzentile, die dritte Gruppe < 10. Perzentile. In der vierten Gruppe sind alle Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht \geq 10. Perzentile.

174 Kinder (dies entspricht 2.8% der 6310 Kinder) wiesen eine Hypoglykämie (BZ < 2.5 mmol/L) auf. Wir haben von jedem Kind den tiefsten gemessenen Blutzuckerwert ermittelt. Der tiefste gemessene Wert betrug 0,4 mmol/l.

Von den 174 NG mit Hypoglykämie befanden sich 100 (1.6%) mit ihrem Gewicht unter der 10. Perzentile, die übrigen 74 (1.2%) lagen über der 10. Perzentile. Von allen Kindern mit einer Hypoglykämie betrug der Anteil, welcher mit dem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile lag bei 57.5%.

<3. Perzentile:

220 Kinder hatten ein Geburtsgewicht, welches unter der <3. Perzentile lag. Davon hatten 66 Kinder eine Hypoglykämie. Das entspricht 30% der Kinder <3. Perzentile. Innerhalb aller 6310 Kinder macht dies gerade mal 1.0% aus.

Wenn man die Hypoglykämiegruppe für sich betrachtet, macht der Anteil der Kinder <3.Perzentile mit einer Hypoglykämie 37.9% aus.

>3. <5. Perzentile:

In dieser Gruppe befinden sich insgesamt 131 Kinder, von denen 13 Kinder eine Hypoglykämie hatten. Auf das Gesamtkollektiv bezogen machen diese 13 Kinder 0.2% aus. In der Gesamtheit aller Kinder mit einer Hypoglykämie macht diese Gruppe 7.5% aus.

>5. <10. Perzentile:

In dieser Gruppe befinden sich 320 Kinder von welchen 21 (6.6%) eine Hypoglykämie hatten. Auf das Gesamtkollektiv bezogen machen diese 21 Kinder mit einer Hypoglykämie 0.3% aus. In der Gesamtheit aller Kinder mit einer Hypoglykämie macht diese Gruppe 12.1% aus.

Bei der Benutzung der 3. Perzentile als Grenze erfasst man 37,9% aller Kinder mit einer Hypoglykämie, bei der 5. Perzentile 45,4% und bei der 10. Perzentile 57,5%. Die übrigen 42,5% der Kinder mit einer Hypoglykämie haben ein Geburtsgewicht das über der 10. Perzentile liegt.

4.2. Sensitivität und Spezifität

Kollektiv: Kinder geb. am USZ 2006-2008, GA ≥ 34 0/7

	3. Perzentile	5. Perzentile	10. Perzentile
Sensitivität	37.7 %	45.1 %	57.1 %
Spezifität	97.4 %	95.4 %	90.5 %

Abb. 8 Sensitivität und Spezifität

4.3. ROC- Kurve

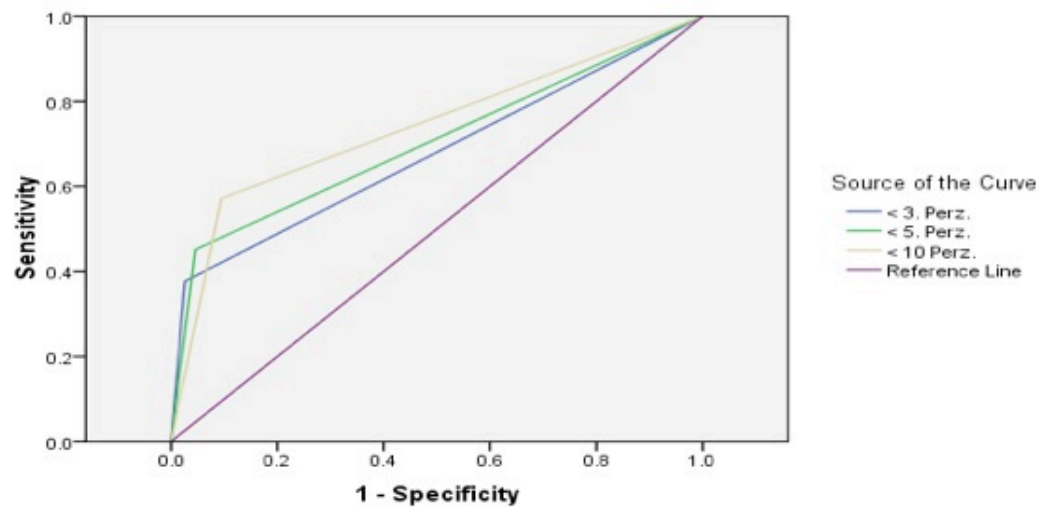


Abb.9: ROC-Kurve

Test Result Variable(s)	Area
< 3. Perzentile	0.676
< 5. Perzentile	0.703
< 10. Perzentile	0.738

Abb. 10: Area Under the Curve

4.4. Negative und positive Vorhersagewerte

Für die 10. Perzentile haben wir einen positiven Vorhersagewert für eine Hypoglykämie von 14.9% und einen negativen von 98.7% errechnet, für die 5. Perzentile einen positiven von 22.5% und einen negativen von 98.4% und für die 3. Perzentile einen positiven von 30.0% und einen negativen von 98.2%. Die dritte Perzentile weist somit das beste Verhältnis zwischen positivem und negativen Vorhersagewert auf.

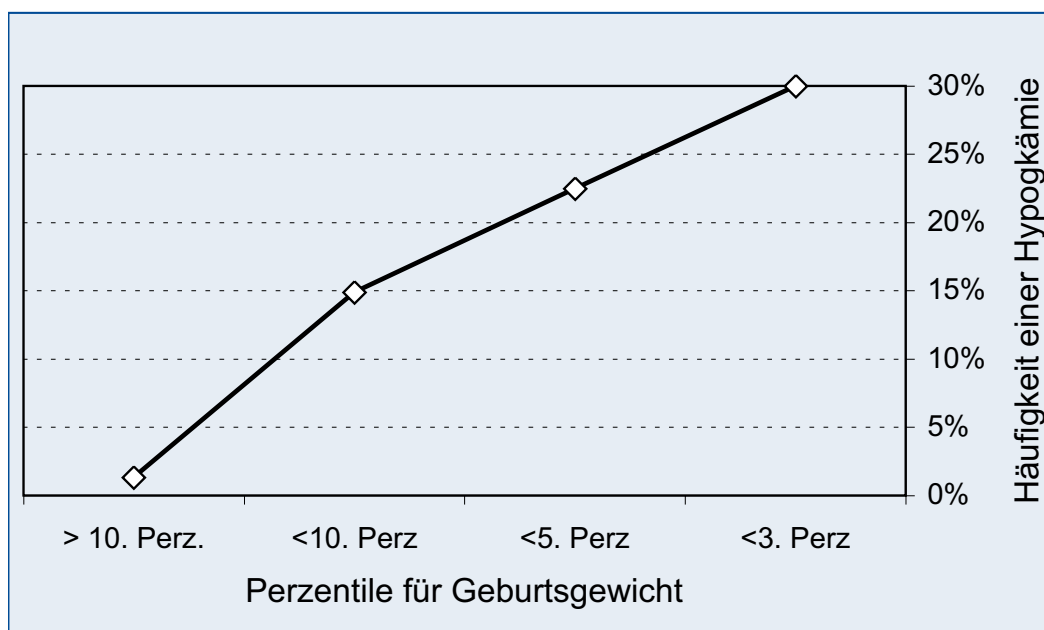


Abb.11: Häufigkeit einer Hypoglykämie bei Neugeborenen in Abhängigkeit von der Perzentile des Geburtsgewichts

4.5. Number needed to treat

Um festzustellen, bei wievielen NG eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt werden muss, um eines mit Hypoglykämie zu entdecken, wurde die Number needed to treat berechnet:

Number needed to treat (NNTT):

	< 3. Perzentile	< 5. Perzentile	< 10. Perzentile	≥ 10. Perzentile
NNTT	3.33	4.44	6.71	76.20

Abb. 12: NNTT

5. Diskussion

Bei der Definition von Untergewicht für Gestationsalter findet man in der Literatur drei verschiedene Grenzen, nämlich die 3., die 5. und die 10. Perzentile.

Die 3. Perzentile entspricht in etwa -2 Standardabweichungen vom Mittelwert und lässt sich somit statistisch einfach berechnen. Die 5. Perzentile, eher selten benutzt, würde einen Anschluss an die in der Geburtshilfe gebräuchliche Definition von IUGR anknüpfen und die 10. Perzentile wird häufig in der neonatologischen Fachliteratur als Grenze erwähnt.

Untergewicht für Gestationsalter ist ein prognostisch wichtiger Faktor für Anpassungsstörungen wie Hypoglykämie oder Hypothermie, welche besonderer Massnahmen und Überwachung bedürfen. Es ist deshalb wichtig, an Hand des Körpergewichts eine sinnvolle Grenze für ein Screening festzulegen. In dieser retrospektiven Studie wollten wir anhand der Zielgrösse „Hypoglykämie“ aufzeigen, welche Perzentilengrenze sich als Definition von UGGA am besten eignet.

Für die 10. Perzentile haben wir einen positiven Vorhersagewert für eine Hypoglykämie von 14.9% und einen negativen von 98.7% errechnet, für die 5. Perzentile einen positiven von 22.5% und einen negativen von 98.4% und für die 3. Perzentile einen positiven von 30.0% und einen negativen von 98.2%. Unsere Resultate zeigen also, dass die 3. Perzentile das beste Verhältnis zwischen positivem und negativem Vorhersagewert aufweist. Es gibt aber noch weitere Gründe, die für die 3. Perzentile als Definition von UGGA sprechen. Erstens wurde sie an einer internationalen Konsensus Konferenz als Grenze festgelegt.⁽¹²⁾ Zweitens ist das UGGA ein wichtiger prognostischer Faktor für die neurologische Entwicklung. So wurde beispielsweise gezeigt, dass je weiter das Geburtsgewicht eines Kindes vom optimalen Geburtsgewicht für das Gestationalter abweicht, umso mehr das Risiko für eine infantile Zerebralparese steigt.⁽¹⁰⁾ Und drittens gilt die 3. Perzentile in der Schweiz als Grenze für die Behandlung eines Kleinwuchses mit Wachstumshormonen und wird nur in diesem Fall von der Invalidenversicherung bezahlt (gültig ab dem 4. Lebensjahr).

Bei Verwendung der 5. Perzentile als Grenze in der Neonatologie in Anlehnung an die Grenze für intrauterine Wachstumsretardierung in der Geburtshilfe würde man an Hand unserer Resultate nur 13 (9.9%) zusätzliche Hypoglykämie-Fälle von den übrigen 108 (90.1%) erfassen. Dafür müssten dann aber 131 Kinder mehr getestet werden. Ein weiteres Problem ist die Tatsache, dass sich die Perzentilenkurven von Frühgeborenen nicht mit den intrauterinen Wachstumskurven decken. Konkret bedeutet das, dass wir das Gewicht von Frühgeborenen mit den postnatal erhobenen Perzentilenkurven im unteren Bereich eigentlich überschätzen. Demzufolge müsste man bei Frühgeborenen noch höhere Perzentilengrenzen als Risikofaktor festlegen oder unterschiedliche

Perzentilengrenzen für Früh- und Termingeborene verwenden. Dies würde jedoch einen viel höheren Aufwand (mehr Kontrollen) bedeuten bzw. im klinischen Alltag unpraktikabel sein (verschiedene Perzentilenkurven für FG und TG).

Noch ungünstiger würde sich das Verhältnis von Aufwand und Nutzen bei Verwendung der 10. Perzentile darstellen. Im Vergleich zur 3. Perzentile müsste man 451 Kinder zusätzlich kontrollieren, um nur weitere 34 mit Hypoglykämie zu erfassen. Mit der 3. Perzentile hat man letztendlich das beste Verhältnis zwischen positivem und negativem Vorhersagewert für Hypoglykämie und gleichzeitig die beste Aufwand-Nutzen-Relation. Da man mit dieser Grenze aber einige Kinder mit Hypoglykämie verpasst (in unserer Studie 108 von 174), müssen zusätzliche Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit, NG mit einem GG < 2500 g (LBW Infants) und NG mit Zeichen einer diabetischen Fetopathie berücksichtigt werden.

6. Schlussfolgerung

Um möglichst jene Kinder, die ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie aufweisen, und somit zusätzliche Therapie und Überwachung wie Frühernährung und Blutzuckerkontrollen brauchen, zu erfassen und gleichzeitig möglichst viele gesunde Kinder vor Blutzuckerkontrollen zu verschonen zeigt die 3. Perzentile beim Geburtsgewicht den besten Vorhersagewert und das beste Aufwand-Nutzen-Verhältnis und eignet sich somit sehr gut als Grenze für die Definition von Untergewicht für Gestationsalter.

7. Literaturverzeichnis

1. Brand P L P, »What is the normal range of blood glucose concentration in healthy term newborns?« Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F375 doi:10.1136/adc.2003.035196
2. Berger TM, Das-Kundu S, Pfister R E, Pfister R, Stocker M, Zimmermann U (Arbeitsgruppe der SGN) Guidelines Swiss Society of Neonatologie, 10/2007
3. Bertino E, Milani S, Fabris C et al. »Neonatal antropometric charts: What they are, what they are not.« Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 92: F7-F10
4. Burkhardt T et al. »Newborn weight charts underestimate the incidence of low birthweight in preterm infants.« Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 139e1-139e6
5. Chang TC, Robson S C, Boys R J, Spencer J A, »Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?« Obstet Gynecol 1992;80:1030–8.
6. Cornblath M, Hawdon J M, Williams A F, Aynsley-Green A, Ward-Platt M P, Schwartz R, Kalhan S C. »Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds.« Pediatrics 2000;105;1141-1145 DOI: 10.1542/peds.105.5.1141
7. Deshpande S, Ward Platt M, »The investigation and management of neonatal hypoglycaemia.« Seminar in Fetal and neonatal Medicine, 2005
8. Fenton T R, »A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format.« Department of Community Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Calgary, 3330 Hospital Drive NW, Calgary, Alberta, T2N 4N1, Canada, *BMC Pediatrics* 2003
9. Inder T, MBChB, MD, FRACP Department of Pediatrics, St Louis Children's Hospital, Washington University, St Louis, Missouri »How Low Can I Go? The Impact of Hypoglycemia on the Immature Brain.« , 2008
10. Jarvis S et al. »Severity of cerebral palsy varies with intrauterine growth.« (European CP registers) Arch Dis Child 2005; 90: 474-9
11. Kramer M et al. »A New and Improved Population-Based Canadian Reference for Birth Weight for Gestational Age for the Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System« *Pediatrics* 2001;108;e35 DOI: 10.1542/peds.108.2.e35
12. Lee P A et al. »International small for gestational age advisory board consensus development conference statement.« Pediatrics 2003; 111: 1253-1261
13. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl.* 1989; 52: 1–125.

14. Pryds O, Christensen N J, Friis-Hansen B »Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycaemia.« (reply to Cornblath, M / Schwartz, R British Medical Journal 1999 ; 318:194)
15. Voigt M et al. »Perzentilenwerte für die Körpermasse Neugeborener.« Geburtsh Frauenheilk 2006; 66: 956-970
16. Wright C M, Booth I W, Buckler J M H, Cameron N, Cole T J, Healy M J R, Hulse J A, Preece M A, Reilly J J, Williams A F, Growth reference charts for use in the United Kingdom, 2002

8. Verdankungen

Ich möchte allen, die mich im Rahmen meiner Dissertation unterstützt und mir diese Arbeit ermöglicht haben, ganz herzlich danken:

- Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Gabriel Konetzny, der mich bei der Datenerhebung und auch beim Schreiben der Dissertation tatkräftig unterstützt hat und mit seiner freundschaftlichen, zuverlässigen und professionellen Art die Zusammenarbeit sehr angenehm gestaltet hat.
- Herrn Mark Adams, der mir bei allen statistischen Problemen zur Seite stand.
- Herrn Prof. Hans Ulrich Bucher für die Ermöglichung dieser Dissertation.
- Meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Name: Rebekka Cäcilia Valerie Zündorf

Geburtsdatum: 16.01.1986

Geburtsort: Zürich

Bürgerort: Langenbruck BL

Ausbildung: 1992 - 1997 Primarschule, Egg
1998 - 2001 Literargymnasium Rämibühl, Zürich
2001 - 2002 Austauschjahr in Orgeon, USA (Triangle Lake High School)
2002 - 2005 Literargymnasium Rämibühl, Eidgenössische Matura Typ B
September 2005
2006 - 2012 Studium der Humanmedizin, Universität Zürich
September 2012 voraussichtlich Staatsexamen (Schlussprüfung für Ärzte und Ärztinnen) an der Universität Zürich